

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
31 de Julio de 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/061643 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 31/155, 31/64, A61P 3/10

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/MX02/00003

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Fecha de presentación internacional:
25 de Enero de 2002 (25.01.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V. [MX/MX]
Amores No. 1304, Col. del Valle, México, D.F. 03100
(MX).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(71) Solicitante e

(72) Inventor: **LARA OCHOA, José Manuel Francisco**
[MX/MX]; Calle Crestón No. 313, Col. Jardines del Pedregal, México, D.F. 01900 (MX).

(74) Mandatario: **LOPEZ SILANES PEREZ, Juan**; Amores No. 1304, Col. del Valle, Mexico, D.F. 03100 (MX).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION THAT IS USED TO CONTROL BLOOD GLUCOSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

(54) Título: COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

WO 03/061643 A1

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions comprising active glimepiride and metformin substances or the salts thereof, such as hydrochloride, succinate, fumarate, etc., which are used to control blood glucose in patients with type 2 diabetes. Clinical studies, which were carried out in order to demonstrate the effectiveness of said combination, have shown that the effect produced by the two drugs is not only additive but also synergistic in comparison with the monotherapy which uses only one of the drugs from the combination. As a result, the use of said combination is suggested as an effective and safe therapy for the control of blood glucose in patients with type 2 diabetes. According to the invention, different proportions of the active substances can be used so that the combination suits the different requirements of each patient.

(57) Resumen: Se aportan composiciones farmacéuticas de las sustancias activas Glimepirida y Metformina o sus sales como clorhidrato, succinato, fumarato, etc. para el control de la glucosa en sangre de pacientes con diabetes tipo 2. Para probar la eficacia de la combinación se realizaron estudios clínicos que probaron que existe un efecto no sólo aditivo de los dos fármacos sino sinérgico, en comparación con la monoterapia empleando solo alguno de los fármacos de la combinación. En consecuencia se propone el uso de la combinación como una terapia eficaz y segura para el control de glucosa en sangre de pacientes con diabetes tipo 2 empleando diversas proporciones de las sustancias activas en las combinaciones, para adecuarse a las diferentes necesidades de los pacientes.

COMPOSICIÓN FARMACEUTICA PARA EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN
SANGRE DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención consiste en proporcionar una combinación terapéutica consistente en la Sulfonilurea Glimepirida y la Biguanida Metformina, ambos hipoglucemiantes orales que al combinarse muestran un efecto aditivo y por lo consiguiente una mayor efectividad en el control de los niveles de glucosa en sangre, de personas con padecimiento de Diabetes Tipo 2.

10

ANTECEDENTES

Para el tratamiento de la Diabetes tipo 2, el uso de las Sulfonilureas está plenamente establecido como un método efectivo para el control de la hiperglucemia. A nivel molecular, 15 las Sulfonilureas actúan sobre el receptor de las células pancreáticas β denominado SUR, el cual al activarse cierra un canal de potasio dependiente de ATP, lo que lleva a una disminución en el influjo de Potasio y por consiguiente a una despolarización de la membrana. Esto resulta en un incremento en el flujo de Calcio hacia el interior de la célula activando el citoesqueleto, lo que causa la translocación de los gránulos secretorios liberando así insulina por exocitosis

20

Otro tratamiento cuyo uso se ha extendido recientemente es el de la Biguanida Metformina, la cual actúa eficazmente no solo en el control de la hiperglicemia sino también en su prevención. La Metformina tiene un mecanismo de acción diferente al de las Sulfonilureas, incrementando la sensibilidad a la insulina de los tejidos hepáticos y periférico (principalmente muscular). La 25 Metformina inhibe la gluconeogenesis y la glicogenólisis hepática. A nivel celular se explica la mayor sensibilidad a la insulina por el incremento de actividad que induce en el posreceptor tirosina cinasa y en el consecuente incremento en el número y actividad de los transportadores GLUT4.

30 Sin embargo, alrededor del 75 % de los pacientes con Diabetes Tipo 2 tratados con Sulfonilureas no alcanzan a controlar su nivel de glucosa a los valores deseados y requieren complementarse con un segundo agente oral. Además, la mayoría de los pacientes con tratamiento de monofármaco usando Sulfonilureas después de un cierto número de años requieren, para lograr un nivel adecuado de control glicémico, un fármaco adicional que

coadyuve en la terapia de control. Este efecto de pérdida de eficacia se atribuye a diversas causas, que aún no están bien establecidas, tal como suponer que el deterioro paulatino del páncreas lo inhabilita a mantener por largo tiempo una velocidad de excreción de insulina exacerbada por la estimulación constante y de largo plazo de terapia con Sulfonilureas. Sin 5 embargo, en contra de esta explicación se tiene que la terapia con Metformina, cuya actividad no es al través de sobreestimular las células β muestra también, después de un uso prolongado una falta de respuesta, lo cual sería contradictorio con la explicación dada de la falta de respuesta a las Sulfonilureas.

10 Por otro lado, se ha encontrado que la terapia de combinación de las Sulfonilureas con Metformina es más efectiva que la Monoterapia con cualquiera de estos dos medicamentos. Así se ha demostrado plenamente que la acción hipoglucemica de la Metformina es completamente aditiva a la de las Sulfonilureas (de Fronzo RA, Goodman AM Yn. Engl. J. Med. 333,541 (1995)).

15 También se ha reportado, que cuando la monoterapia con sulfonilureas no alcanza el nivel deseado esta no debe descontinuarse, para sustituirse por monoterapia de metformina, ya que esto último no desminuirá el nivel de glucosa en plasma por debajo de lo observado con la monoterapia de sulfonilureas (Rosenstock J, Samols E., Muchmore D B, Sheneider J. Diabetes 20 Case, 19, 1194 (1996); Gasber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohtf JL, AMER J. Med. 103, 491 (1997)).

En general se reconoce que, debido a que Diabetes Mellitus es una enfermedad progresiva, pacientes con una buena respuesta inicial a los agentes orales requerirán eventualmente de un 25 segundo medicamento para lograr el control glucemico deseado. La adición de metformina a la terapia de sulfonilureas o viceversa, como ya se mencionó, da una respuesta aditiva no solo a la disminución de glucosa sino también a la disminución de lípidos (Hermann LS Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Diabetes Case, 17, 1100 (1994)).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

5 Mientras que existen estudios y antecedentes sobre la Sulfonilurea gliburida en su combinación con metformina, no se ha documentado hasta la fecha el uso de la glimepirida en esta combinación. Con base en estos estudios se sabe que las sulfonilureas difieren entre si en su respuesta de velocidad de liberación de insulina y en el grado de supresión de la glucosa hepática que se logra (Groop. L., Luzzzzi L, Melander A, Groop PW, Ratheises K, Simonson DC, Diabetes, 36, 1320 (1987). Esta diferencia en respuesta puede potenciarse con la combinación con metformina, lo cual hemos podido establecer en la presente invención. Inclusive se ha reportado que la combinación de metformina y una sulfonilurea como gliburida, puede tener un efecto sinergético, dado que ambos agentes actúan para mejorar la tolerancia a la glucosa por diferentes y complementarios mecanismos. Así se tiene que

10 (Physicians Desk Reference..., Physicians Desk Reference, 54 edición, 2000. Pág. 1349.), la combinación de metformina y gliburida actúa sinergéticamente al reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma posprandial y la hemoglobina glucosilada en niveles de -63 mg/dL -65 mg/dL y -1.7% respectivamente. Comparando estos resultados con el tratamiento de gliburida sola las diferencias netas con el tratamiento de combinación fueron +13 mg /dL, -

15 3 mg /dL y + 0.2%, respectivamente y con metformina sola fueron de -0.9mg /dL -1.8 mg/dL y -0.2 % respectivamente.

20

La terapia de combinación de Glimepirida con metformina ya ha sido sugerida en la literatura (Physicians Desk Reference, 54 edición, 2000. Pág. 1349). Sin embargo no se aportan datos sobre sus ventajas, sobre su dosificación, no se menciona estudios clínicos realizados y por lo contrario advierten sobre un supuesto riesgo de hipoglucemia por el uso concomitante del medicamento, de marca registrada en México, Estados Unidos y otros países, Amaryl y la metformina. Por supuesto que en esta bibliografía no se sugiere la posibilidad del desarrollo y uso de una composición farmacéutica con la combinación de Glimpirida con Metformina, la cual hemos encontrado en la presente invención presenta ventajas no previsibles.

25

30

El propósito de la presente invención es proveer una composición farmacéutica constituida por la sulfonilurea glimepirida y la biguanida Metformina, como su sal de clorhidrato, y probar que la terapia hipoglucemiante oral combinada de glimepirida y metformina en una sola forma

farmacéutica es más eficaz e igual de segura que la monoterapia con los mismos medicamentos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada.

Para demostrar esto, se realizó un estudio clínico doble ciego al azar, con un universo de 30 5 pacientes por grupo, con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, que recibían monoterapia con Sulfonilureas o biguanidas.

Como criterio de inclusión se tuvo:

10

1. Índice de masa corporal igual o mayor de 27 kg/m².
2. Edad de 40 a 65 años.
3. Capacidad para la deglución.
4. Consentimiento voluntario.

15

Como criterio de no inclusión se tuvo:

20

1. Embarazo.
2. Tratamiento con insulina
3. Antecedente personal de enfermedades sistémicas como:
 - a) Insuficiencia cardiaca.
 - b) Insuficiencia hepática o hepatopática crónica.
 - c) Insuficiencia renal.

25

4. Antecedente de complicaciones crónicas importantes de la diabetes mellitus tipo 2:
 - a) Insuficiencia renal.
 - b) Cardiopatía isquémica.
 - c) Enfermedad vascular cerebral.
 - d) Neuropatía visceral.

30

5. Antecedentes de enfermedades mortales a corto plazo como:
 - a) Cáncer
 - b) Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

6. Terapia con medicamentos que presenten interacción farmacológica con glimepirida o metformina, tales como acetozolamida, ácido nicotínico, ácido para amino salicílico, analgésicos antiinflamatorios no esteroides, a las antagonista 2 de histamina, barbitúricos, ciclofosfamida, clonidina, cloranfenicol, cumarínicos, disopiramida, epinefrina, estatinas, 5 fenfluramina, fenotiacina, fibratos, fluoxetina, guanitidina, hormonas esteroides, ifosfamida, inhibidores de la monoaminooxidasa, laxantes, miconazol, quinolonas, reserpina, rifampicina, sulfamidas, tetraciclinas.

7. Intolerancia o alergias conocidas a las sulfonilureas o biguanidas.

10

Criterios de exclusión de la terapia, pero no del análisis estadístico.:

1. Presencia de hiperglucemia grave a las dosis máximas utilizadas durante el estudio.

15

2. Presencia de hipoglucemia grave a las dosis mínimas utilizadas durante el estudio.

20

3. Presencia de efectos indeseables intolerables con cualquiera de los medicamentos empleados en el estudio.

4. falta de adherencia al tratamiento médico.

25

5. Inasistencia a las visitas programadas.

6. Enfermedades intercurrentes o accidentes que ameriten hospitalización

7. Administración durante el estudio de medicamentos con interacción farmacológica con glimepirida metformina.

30

8. Retiro voluntario del estudio

Las Variables que se Estudiaron Fueron las Siguientes:

Variables dependientes:

5 a) Glucemia de ayuno.
 b) Hemoglobina glucosilada.
 c) Función de células β
 d) Resistencia a la insulina
 e) Perfil metabólico.

Variable independiente:

10 a) Terapia hipoglucemiantes.

Variables interviniéntes:

15 a) Edad
 b) Genero
 c) Índice de masa corporal
 d) Tiempo de evolución de la diabetes

20 Definiciones:

Se define como diabetes mellitus tipo 2 descontrolada a niveles de Glucemia en ayuno > 139 mg /dl

Hipoglucemia grave: Glucemia en ayuno > 260 mg/dl.

25 Hipoglucemia grave: Glucemia < 60 mg/dl.

Falta de adherencia: Ingesta del medicamento $< 80\%$.

Inasistencia: Falta a cita en > 1 ocasión.

Procedimiento:

1. Identificación, historia clínica y selección de participantes.

2. Mediciones clínicas y medición basal de la glucemia de ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, creatinina, ácido úrico, transaminasa glutámica oxalacetica, transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina e insulina.

5 3. Asignación al azar de los pacientes a cada grupo e intervención farmacológica de acuerdo a la concentración de la glucemia basal:

a) Glimepirida (tabletas de 2 mg)

	Glucemia 140 – 180 mg/dl	1 mg	½ tableta
	Glucemia 181 – 220 mg/dl	2 mg	1 tableta
10	Glucemia 221 – 260 mg/dl	4 mg	2 tabletas

b) Metformina (tabletas de 1000 mg)

	Glucemia 140 – 180 mg/dl	500 mg	½ tableta
	Glucemia 181 – 220 mg/dl	1000 mg	1 tableta
	Glucemia 221 / 260 mg/dl	2000 mg	2 tabletas

15 c) Glimepirida/metformina (tabletas 2/1000 mg)

	140 – 180 mg/dl	1/500 mg	½ tableta
--	-----------------	----------	-----------

20 4. Evaluación clínica a los 30 y 60 días del inicio del estudio con medición de glucemia de ayuno y deshidrogenasa láctica.

25 5. Evaluación clínica final a los 90 días posteriores al inicio del estudio con medición de glucemia de ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, creatinina, ácido urico, transaminasa glutámica oxalacetica, transaminasa glutámica pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina e insulina.

6. Los efectos indeseables fueron reportados en una hoja de registro especial en donde se especificaron cada una de las manifestaciones clínicas que se consideraron como probable, posible o directamente relacionadas con el uso de los fármacos ingeridos.

5 Los resultados obtenidos reflejan que la terapia de combinación de Metformina con Glimepirida fue significativamente más eficiente en controlar los niveles de hemoglobina glucosilada, el nivel de glucosa en sangre posprandial y el nivel de glucosa en sangre en ayunas que los tratamientos de monofarmaco con glimepirida o con metformina sola. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

10

	Combinación	Glimepirida	Metformina
Hemoglobina Glucosilada HbA _{1c}	- 0.70	+ 0.25	+ 0.06
Glucosa en sangre en ayunas	- 1.77	+ 0.68	+ 0.75
Glucosa en sangre posprandial	-2.7	+ 0.99	+ 1.08

15

Lo extraordinario de los valores obtenidos es que la monoterapia, ya sea con Glimepirida o con Metformina, tiene un efecto similar de elevar los niveles de glucosa, mientras que el tratamiento con la combinación muestra claramente un efecto benéfico, lo cual indica la importancia del mismo.

Las anteriores combinaciones utilizadas en el estudio clínico pueden ilustrarse al través de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Se prepara una composición farmacéutica consistente de 500 mg de Clorhidrato de Metformina 20 y 1 mg de Glimepirida agregando los siguientes excipientes:

Celulosa Microcristalina PH 101	39.20
Dióxido de Silicio Coloidal	1.80
Polividona K-90	18.00
Croscarmelosa Sodica	12.00
Estearato de Magnesio	3.00
Opadray Claro YS-1-7006	5.00
Agua Purificada	0.204

Esta composición farmacéutica se utilizó para las pruebas clínicas antes descritas.

Ejemplo 2

Se prepara una composición farmacéutica consistente de 500 mg. de Clorhidrato de metformina y 2 mg de glimepirida agregando los siguientes excipientes.

Celulosa Microcristalina PH 101	38.20
Dióxido de Silicio Coloidal	1.80
Polividona K-90	18.00
Croscarmelosa Sódica	12.00
Esterato de Magnesio	3.00
Opadray Claro YS-1-7006	5.00
Agua Purificada	0.204

Esta composición farmacéutica se utilizó para las pruebas clínicas antes descritas

Ejemplo 3

Se prepara una composición farmacéutica consistente de 1000 mg. de Clorhidrato de metformina y 2 mg de glimepirida agregando los siguientes excipientes:

Celulosa Microcristalina PH 101	78.40 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3.60 mg
Polividona K-90	36.00 mg
Croscarmelosa Sódica	24.00 mg
Esterato de Magnesio	6.00 mg
Opadray Claro YS-1-7006	6.25 mg
Agua Purificada	0.345 ml

Esta composición farmacéutica se utilizó para las pruebas clínicas antes descritas

Ejemplo 4

Se prepara una composición farmacéutica consistente de 1000 mg. de Clorhidrato de metformina y 4 mg de glimepirida agregando los siguientes excipientes:

Celulosa Microcristalina PH 101	76.40 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3.60 mg
Polividona K-90	36.00 mg
Croscarmelosa Sodica	24.00 mg
Estearato de Magnesio	6.00 mg
Opadray Claro YS-1-7006	6.25 mg
Agua Purificada	0.345 ml

Esta composición farmacéutica se utilizo para las pruebas clínicas antes descritas.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica de Glimepirida con Metformina o sus sales como clorhidrato, succinato, fumarato, etc., con diferentes formulaciones de excipientes que dependen de la proporción empleada de las dos sustancias activas.
- 5 2.- Conforme a las cláusula 1, la proporción entre las dos sustancias activas puede ser cualquiera de las combinaciones tal que Metformina o sus sales se mantengan en el intervalo de 100 mg a 10,000 mg y la Glimepirida de 0.1 a 20 mg
- 10 3.- Conforme a las cláusulas 1 y 2 , las proporciones de Glimepirida y de Metformina o sus sales pueden ser 500 mg de clorhidrato de Metformina con 1 mg de Glimepirida, 500 mg de clorhidrato de Metformina con 2 mg de Glimepirida, 1,000 mg de clorhidrato de Metformina con 2 mg de glimepirida, 1000 mg de clorhidrato de metformina con 4 mg de glimepirida, 500 mg de clorhidrato de Metformina con 4 mg de Glimepirida.
- 15 4.- Conforme a las cláusulas 1,2 y 3 las composiciones farmacéuticas de Glimepirida con Metformina o sus sales pueden emplearse como una terapia eficaz para el control de la glucosa en sangre de pacientes con Diabetes Tipo 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No
 PCT/MX 02/00003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/155 A61K31/64 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 40233 A (HEXAL AG ;STRUENGMANN THOMAS (DE)) 13 July 2000 (2000-07-13) abstract; claims 1-6 ---	1-4
X	WO 01 32158 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;PIPER BETH ANNE (US)) 10 May 2001 (2001-05-10) page 14, line 1 - line 32; claims 1,8-11 -----	1-4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2002

Date of mailing of the international search report

30.01.2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

AYLAGAS, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/MX 02/00003

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0040233	A 13-07-2000	DE	19860698 A1		06-07-2000
		AU	1982400 A		24-07-2000
		WO	0040233 A1		13-07-2000
		EP	1140057 A1		10-10-2001
<hr/>					
WO 0132158	A 10-05-2001	US	2002177602 A1		28-11-2002
		AU	1082601 A		14-05-2001
		AU	8022900 A		14-05-2001
		EP	1253944 A2		06-11-2002
		EP	1229918 A2		14-08-2002
		NO	20022086 A		24-06-2002
		NO	20022087 A		24-06-2002
		WO	0132157 A2		10-05-2001
		WO	0132158 A2		10-05-2001
		US	2002183345 A1		05-12-2002
<hr/>					

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

So International N°
PCT/MX 02/00003

A. CLASIFICACION DE LA INVENCION
CIP 7 A61K31/155 A61K31/64 A61P3/10

Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP 7 A61K A61P

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	Nº de las reivindicaciones pertinentes
X	WO 00 40233 A (HEXAL AG ;STRUENGMANN THOMAS (DE)) 13 Julio 2000 (2000-07-13) resumen; reivindicaciones 1-6 ----	1-4
X	WO 01 32158 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;PIPER BETH ANNE (US)) 10 Mayo 2001 (2001-05-10) página 14, línea 1 - línea 32; reivindicaciones 1,8-11 -----	1-4

En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales

Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente
- "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma
- "L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente
- "Y" documento de especial importancia; no pueda considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento está combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

9 Diciembre 2002

Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional

30.01.2003

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

AYLAGAS, H

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

S - International N°

PCT/MX/02/00003

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0040233	A 13-07-2000	DE 19860698 A1 AU 1982400 A WO 0040233 A1 EP 1140057 A1	06-07-2000 24-07-2000 13-07-2000 10-10-2001
WO 0132158	A 10-05-2001	US 2002177602 A1 AU 1082601 A AU 8022900 A EP 1253944 A2 EP 1229918 A2 NO 20022086 A NO 20022087 A WO 0132157 A2 WO 0132158 A2 US 2002183345 A1	28-11-2002 14-05-2001 14-05-2001 06-11-2002 14-08-2002 24-06-2002 24-06-2002 10-05-2001 10-05-2001 05-12-2002